

- (6):505
- 11 Hasegawa T, et al. Immunopharmacol, 1997, 35(3): 273
 - 12 Konishi F, et al. Cancer Immunol Immunother, 1996, 42(5):268
 - 13 Hasegawa T, et al. Int J Immunopharmacol, 1990, 12(8):883
 - 14 Konishi F, et al. Cancer Immunol Immunother, 1990, 32(1):1
 - 15 Tanaka k, et al. Infect Immun, 1986, 53(2):267
 - 16 Ibusuki K, et al. Cell Growth Regul, 1990, 9(2):121
 - 17 Matsuura E, et al. Kitasato Arch Exp Med, 1991, 64(4):193
 - 18 Sano T, et al. Artery, 1987, 14(2):76
 - 19 Singh S P, et al. Indian J Exp Biol, 1995, 33(8):612
 - 20 Villar R, et al. Planta Med, 1994, 60(6):521
 - 21 Laguma M R, et al. Planta Med, 1993, 59(2):125

(1998-09-07 收稿)

1998-11-27 修回)

黄芪对肾小球疾病物质代谢紊乱的调节作用

重庆医科大学附属第一医院(400016) 周 钦 李荣亨

摘 要 黄芪对肾小球疾病的物质代谢紊乱有调节作用。它能通过提高血浆白蛋白水平,降低尿蛋白排出量,增加肌肉蛋白贮备,提供必需氨基酸,从整体上改善肾小球疾病蛋白质代谢紊乱;其持久的降脂效应能有效地防治肾小球硬化;黄芪还可降低血糖,防治糖尿病性肾损害。

关键词 黄芪 肾小球疾病 蛋白质 脂质 糖

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根^[1]。它具有极其广泛的药理效应^[2],在肾小球疾病的防治中发挥了积极作用^[3],笔者将其调节肾小球疾病物质代谢紊乱的作用综述于下:

1 调节肾小球疾病蛋白质代谢紊乱

蛋白质代谢紊乱对肾小球疾病患者来说,即便是肾功能正常,因蛋白质丢失也可能出现致死的合并症。肾小球滤过膜对血浆蛋白通透性增加是蛋白质丢失的根本原因。动物实验及人类临床研究已观察到肾功能减退速度与尿蛋白程度呈直线相关,表明蛋白尿有肾毒性,因此治疗也应针对非特异性地降低尿蛋白来预防肾小球疾病的进展^[4~7]。

1.1 提高血浆白蛋白水平:动物实验发现,黄芪当归合剂能抑制微小病变肾病鼠的蛋白质分解代谢。如同时增加蛋白质摄入,则可明显纠正肾病综合征(NS)鼠的蛋白质代谢异

常^[8]。临床实验亦证实:黄芪、当归在富蛋白饮食基础上可使 NS 患者体内处于高水平的氮更新率及氮平衡状态呈明显下降趋势 ($P < 0.01$),而蛋白质净合成率(蛋白质合成率/蛋白质分解率)与血浆总蛋白/白蛋白水平均明显增加 ($P < 0.05$)。表明黄芪、当归可通过促进患者蛋白质净合成,提高血浆蛋白水平,纠正 NS 患者蛋白质代谢紊乱,改善机体状况^[9]。有人用分子杂交方法从分子水平上探讨了黄芪、当归的治疗机制^[10]:分析表明,黄芪、当归能增加 NS 鼠肝白蛋白 mRNA 水平,使肝白蛋白合成增加,提高血浆白蛋白水平,改善蛋白质代谢紊乱。药理学研究表明,黄芪对肝脏核酸代谢有作用。它可增加肝细胞内的 rRNA 和 mRNA 含量,抑制核糖核酸酶(RNase)活性,增强 RNase 抑制因子的活性,说明黄芪促进蛋白质合成有其物质基础。采用核转录活性测定(nuclear run-on assay)和分子杂交的方法寻找黄芪的有效作用组分,观察了 NS 大鼠肝白蛋白基因的

* Address: Zhou Qin, The First Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing
周 钦 男,生于 1972 年,就读于重庆医科大学,攻读内科肾脏病学硕士学位。
李荣亨 硕士生导师,重庆医科大学附属第一医院内科教授,中西医结合科主任。

转录活性和白蛋白 mRNA 的表达水平^[11], 结果表明:肾病组转录活性高于对照组,而黄芪、当归治疗组又高于肾病组,白蛋白 mRNA 表达水平的变化趋势与之吻合;用单味黄芪或黄芪的 3 个单组分黄芪多糖 I (相对 MW 36 000)、黄芪多糖 II (相对 MW 12 500)、黄芪皂苷均可在不同程度上增加 NS 大鼠血浆白蛋白水平,改善 NS 大鼠蛋白质代谢紊乱,其中尤以黄芪和黄芪多糖 II 效果较好,有效成分可能是相对 MW 为 12 500 的多糖成分,作用机制可能与其对 RNase 及其抑制因子的作用有关。

1.2 降低尿蛋白量:我国药典明确指出黄芪对慢性肾炎蛋白尿有治疗作用^[1]。众多临床研究均发现^[12~15]:大剂量黄芪(总量均在 100 g 以上)对急、慢性肾炎及 NS 患者的尿蛋白都有明显降低作用,并认为该作用是通过调节细胞和体液免疫功能,改善机体对抗原的清除力而使肾小球滤过膜的损伤有所修复,尿蛋白排出量下降,肾功能改善。近来有些研究认为,黄芪对大量尿蛋白形成无重大影响。笔者认为该结论似乎与其使用黄芪疗程短,用量不足有关。因大部分实验研究中,所用黄芪总量仅相当于生药 30~40 g^[8~11];尽管如此,在其间的一个临床研究中(黄芪用量 30 g/d,疗程 30 d),也发现尿蛋白量较对照组有显著降低($P < 0.05$)^[9]。故笔者认为大剂量黄芪有降低肾小球疾病尿蛋白排出量的作用,但其机制需进一步研究。

另外,在以-3 H-苯丙氨酸肌肉蛋白掺入法研究 NS 大鼠肌肉蛋白质代谢情况时,发现黄芪及黄芪皂苷能明显增加 NS 大鼠肌肉蛋白掺入率(与未用药组分别比较, $P < 0.01$ 、 $P < 0.05$),表明黄芪可以增加肾病鼠肌肉蛋白的贮备^[16]。此外,黄芪还能提供人体内的所有必需氨基酸^[17]。由上可知,黄芪能从合成、分解、排泄的整体上改善肾小球疾病时的蛋白质代谢紊乱。

2 调节肾小球疾病脂质代谢紊乱

近年研究发现^[18],脂质代谢紊乱普遍见

于各种肾脏疾病,是肾脏病常见并发症之一,在 CRF 肾小动脉硬化和肾小球硬化中起重要作用^[19]。已有大量动物及临床研究表明,脂质具有“肾毒性”。脂质代谢紊乱是慢性肾小球疾病进行性恶化的重要因素之一^[20~23]。尽管目前对脂质促使肾小球疾病进展的具体机制的看法不尽相同,但高脂血症作为肾小球进行性硬化的一种独立危险因素已成为共识^[24]。

大量研究结果显示:抗脂治疗对进行性肾损伤有保护作用,抗脂药物的效果既可见于早期投药,亦见于肾小球发生损伤后给药^[25]。豚鼠在服黄芪水煎剂 3 周后,肝细胞及小肠粘膜的胆固醇生物合成早期限速酶——HMG-CoA 还原酶活力受到明显抑制。在阿霉素致大鼠 NS 模型中,NS 用黄芪治疗组的血胆固醇与未治疗的相比显著下降($P < 0.05$),说明黄芪可明显改善 NS 大鼠的高胆固醇血症^[26]。进一步探讨黄芪、当归的作用机制,给予黄芪、当归治疗大鼠 NS(嘌呤霉素致 NS 模型),同时用有效的降脂药普伐他汀(pravastatin)作阳性对照^[27]。该实验表明:黄芪、当归不仅具有普伐他汀(HMG-CoA 还原酶抑制剂)降低血清 Tch、TG 和 VLDL 的作用,还可明显降低 aPoB₁₀₀ 和 LDL ($P < 0.05$),且降脂作用较普伐他汀明显而持久。肾病理和免疫组织化学还证实,黄芪、当归在降脂的同时还减少了肾小球硬化指数($P < 0.01$)和细胞外基质的聚集($P < 0.01$)。该研究认为,1)黄芪、当归的有效降脂作用与其增加肝脏白蛋白合成,维持正常的胶体渗透压和血液粘稠度,消除促进脂蛋白合成的主要刺激因素有关;另外,肝白蛋白合成增加可能同时也促进脂蛋白调节物产生,补充了该调节物尿中的丢失量,因此发挥了其有效而持久的降脂效应。2)黄芪、当归防治肾小球硬化的作用,可能不是直接影响血液动力学或滤过膜通透性,而与其有效的降脂有关。降脂可减少脂质在肾小球和间质中沉积所引发的单核/巨噬细胞浸润、泡沫细胞形成、活性氧和细胞因子等释放,从而防止

ECM 过多聚集和肾小球硬化,保护肾功能。因此,以黄芪为主的该合剂具有调节肾小球脂质代谢,有效降低高脂蛋白血症,防治肾小球硬化和保护肾功能的作用。

3 调节肾小球疾病糖代谢紊乱

高血糖引发的肾微血管病变是糖尿病肾病(DN)的病理基础。微血管病变的发生,首先以微血管的血流动力学改变作为起点,继而发生以毛细血管基底膜增厚和系膜基质增加为特征的肾小球硬化^[25]。实验研究表明,高血糖是引起肾小球高灌注、高滤过状态的重要原因^[28]。如果早期糖尿病(DM)高血糖得到纠正,可使尿蛋白排出减少及肾组织学损伤减轻^[26]。

黄芪对糖尿病有治疗作用^[1]。有人用黄芪多糖冲剂治疗Ⅱ型DM38例^[30],结果表明该冲剂能够降低血糖、改善临床症状,总有效率为65.79%,与消渴丸疗效相当。在链脲佐菌素(STZ)诱导的大鼠DM模型中,观察黄芪对DM大鼠早期肾肥大和蛋白尿的影响^[31],发现黄芪治疗组及黄芪合用开搏通治疗组的血糖、HbA1c与未治疗组比较均有显著下降($P<0.01$),且上述两治疗组以及开搏通治疗组大鼠体重明显增加,肾重/体重(衡量肾脏肥大较客观的指标,可排除体重对肾重的影响)的增加则明显下降,与未治疗组相比其差别显著($P<0.01$)。黄芪在一定程度上能改善DM动物的糖代谢,抑制早期出现的肾脏肥大,减少尿蛋白排出。并推测其机制与改善糖代谢、减少糖基化产物的形成有一定关系,表明黄芪对肾小球疾病的糖代谢紊乱有一定调节作用。

4 小结

黄芪作为一味有广泛药理作用的中药,

能调节蛋白质、糖、脂质的代谢紊乱,在肾小球疾病的治疗中发挥了积极作用^[3]。它还能对肾小球疾病其他物质(如血管活性物质)代谢紊乱起调节作用,只是其具体作用机制尚需深入研究。

参考文献

- 1 中华人民共和国药典(一部).广州:广东科技出版社,1995年版:274
- 2 刘星塔,等.上海医药,1995,(2):23
- 3 叶景华.山东中医杂志,1994,13(1):11
- 4 王海燕.肾脏病学.第二版.北京:人民卫生出版社,1996:551
- 5 刘红.肾脏病与透析肾移植杂志,1997,6(4):357
- 6 Burton C, et al. Am J Kid Dis. 1996, 27: 765
- 7 Prage M, et al. Am J Kid Dis. 1994, 20: 240
- 8 谷进,等.中华肾脏病杂志,1992,8(4):226
- 9 李丽英,等.中华内科杂志,1995,34(10):670
- 10 李丽英,等.中华医学杂志,1995,75(5):276
- 11 李丽英,等.中华肾脏病杂志,1997,13(1):25
- 12 孙彪,等.中华肾脏病杂志,1989,5(6):377
- 13 于黔,等.贵州医药,1997,21(4):232
- 14 高芒梅,等.新疆医学,1997,27(2):97
- 15 孟景春,江苏中医,1995,16(7):28
- 16 陈孟华,等.中华肾脏病杂志,1997,13(3):153
- 17 赵复中,等.南京医科大学学报,1995,15(2):270
- 18 徐启河,国外医学-内科学分册,1992,19(2):73
- 19 叶任高.肾脏病诊断与治疗学.北京:人民卫生出版社,1994:519
- 20 Keane W F, et al. Kidney Int. 1991, 39(suppl 31):41
- 21 Harris K. Kidney Int. 1989, 361(suppl 27):27
- 22 Barcelli V O, et al. Boston. Kluwer Academic Publisher, 1989, 323
- 23 Kasiske B L, et al. J Lab Clin Med, 1985, 106: 598
- 24 于建平,等.肾脏病与透析肾移植杂志,1997,6(3):236
- 25 王海燕.肾脏病学.第二版.北京:人民卫生出版社,1996:559-951
- 26 马骥,等.中华肾脏病杂志,1996,12(1):15
- 27 鲁盈,等.中国中西医结合杂志,1997,17(8):478
- 28 朴忠浩,等.中国糖尿病杂志,1996,4:31
- 29 Morelli E, et al. Diabetes, 1990, 39: 76
- 30 李先荣,等.山西中医,1995,11(1):16
- 31 徐郁杰,等.上海第二医科大学学报,1997,17(5):357

(1998-12-27 收稿)

欢迎投稿

欢迎订阅